ZEIT ONLINE

Genetik

Erbgut in Auflösung

Das Genom galt als unveränderlicher Bauplan des Menschen, der zu Beginn unseres Lebens festgelegt wird. Von dieser Idee muss sich die Wissenschaft verabschieden. In Wirklichkeit sind unsere Erbanlagen in ständigem Wandel begriffen

Von **Ulrich Bahnsen**

6. November 2008 / Quelle: DIE ZEIT, 12.06.2008 Nr. 25 / 20 Kommentare /

AUS DER ZEIT NR. 25/2008

Vor zwei Jahren saßen an der University of California in Berkeley 25 Genetiker zusammen, um die scheinbar simple Frage zu klären: Was ist ein Gen? Der Versuch, den Grundbegriff ihres Fachgebiets präzise zu definieren, erwies sich jedoch als überaus diffizil. Das Expertentreffen wäre fast im Desaster geendet, erinnert sich Karen Eilbeck, Professorin für Humangenetik in Berkeley und Gastgeberin der Runde: »Wir hatten stundenlange Sitzungen. Jeder schrie jeden an.«

Der Streit in Berkeley hat wenig mit Forschereitelkeiten zu tun. Er war ein erstes Symptom, dass die Biowissenschaften – noch unbemerkt von der Öffentlichkeit – vor einer Zäsur stehen. Was die Rechercheure in den Chromosomensträngen von Menschen oder Tieren zutage fördern, sprengt die bisherigen Denkmuster der Genetik. Ganz ähnlich wie zu Beginn des 20. Jahrhunderts, als Einstein und seine Mitstreiter ein neues physikalisches Weltbild formten, dämmert womöglich nun das Zeitalter einer relativistischen Genetik herauf.

Vor allem die Medizinforschung steht vor neuen Herausforderungen. In ersten Umrissen wird erkennbar: Körper und Seele, deren Gesundheit, Krankheit, Entwicklung und Alterung unterliegen einem genetischen Wechselspiel, dessen Komplexität alle bisherigen Vorstellungen übersteigt. Die Genetiker müssen sich von ihrem Bild eines stabilen Genoms verabschieden, in dem Veränderungen krankhafte Ausnahmen sind. Das Erbgut eines jeden ist in beständigem Umbau begriffen. Die Folge: Jeder Organismus, jeder Mensch, selbst jede Körperzelle ist

ein genetisches Universum für sich.

Die erste Analyse des menschlichen Genoms war noch eine langwierige und kostspielige Angelegenheit, das Ergebnis – im Jahr 2000 von US-Präsident Bill Clinton als »Buch des Lebens« gefeiert – eine Folge von drei Milliarden Buchstaben. Neue Labortechniken, mit deren Hilfe gewaltige Datenmengen erzeugt und analysiert werden können, haben seither eine Flut neuer Befunde zum Innenleben vor allem des Menschengenoms erzeugt. Dabei löst sich das Buch vor den Augen der Leser auf. Das Genom ist kein stabiler Text. Die Erkenntnislage wirft auch philosophische Grundfragen auf wie die nach der genetischen und somit biophysikalischen Identität des Menschen – und verlangt womöglich radikal andere Antworten. Die Genetiker haben ein neues »Projekt Mensch« im Visier – Motto: Alles übers Ich.

»Unsere Annahmen waren so naiv, dass es fast peinlich ist«, sagt Craig Venter

Die jüngsten Ergebnisse zeigen mehr denn je, dass der Mensch ein Produkt genetischer Prozesse ist. Aber auch, dass diese Prozesse mit vielen Freiheitsgraden ausgestattet sind. Sie bilden ein offenes System, in dem keineswegs alles vorbestimmt ist.

Davon ahnten nach der ersten Genomentschlüsselung nur wenige etwas. Wie ein Gen aussieht und funktioniert, welchen Funktionsprinzipien das Erbgut von Mensch oder Mikrobe folgt, glaubten die Fachleute verstanden zu haben. »Im Rückblick waren unsere damaligen Annahmen über die Funktionsweise des Genoms dermaßen naiv, dass es fast schon peinlich ist«, sagt Craig Venter, der mit seiner Firma Celera an dem Projekt beteiligt war. Erwartet hatte man eine Sammlung komplizierter, aber verständlicher Kochrezepte für die Lebensprozesse. Nun wird erkennbar: Das Buch des Lebens ist voll verrätselter Prosa.

Es war nur der erste Höhepunkt des Umsturzes, als vor wenigen Monaten die Überzeugung von der genetischen Uniformität und also Identität der Menschheit zerbrach. Bis dahin galt die Annahme, dass sich das Erbgut zweier beliebiger Menschen nur in etwa einem Promille aller DNA-Bausteine unterscheidet. Doch die Differenzen im Erbgut der Menschen sind in Wahrheit so groß, dass die Wissenschaft nun bestätigt, was der kölsche Volksmund schon länger wusste: »Jeder Jeck ist anders.« Ganz anders!

Zu dieser Erkenntnis hat Craig Venter selbst kräftig beigetragen. Der charismatische Gen-Guru aus Rockville im US-Staat Maryland hat sein eigenes Erbgut entziffern lassen. Fast parallel entschlüsselten Experten des Unternehmens

454 Life Sciences das Genom des Nobelpreisträgers James Watson, Entdecker der DNA-Doppelhelix und Venters Intimfeind. Er wolle doch nicht hoffen, stichelte Venter, dass man zwischen ihm und Watson allzu viele Gemeinsamkeiten entdecken werde. Zum Vergrößern des Ausschnitts klicken Sie bitte auf das Bild © ZEIT GRAFIK BILD

Nach dem *celebrity sequencing* der Forscherdiven verkündeten Wissenschaftler in Shenzhen, sie hätten einen anonymen Han-Chinesen komplett entschlüsselt. Vor wenigen Tagen meldete der Genetiker Gert-Jan van Ommen von der Universiteit Leiden die erste Decodierung einer Frau. Es handelt sich um die klinische Genetikerin Marjolein Kriek, Mitglied von van Ommens Team. Die Feinanalysen der Gendaten lassen nun erkennen: Das Erbgut der Menschen ist ebenso vielgestaltig, wie sie an Körper und Psyche verschieden sind.

Anhand von Venters Erbgut war es erstmals möglich, die Unterschiede zu katalogisieren. Das Erbgut der menschlichen Körperzellen besteht je zur Hälfte aus einem vom Vater und einem von der Mutter ererbten Chromosomensatz. Die Forscher hatten damit gerechnet, dass die elterliche Mitgift Unterschiede aufweisen würde; dass es zahlreiche Austausche einzelner Buchstaben im Genom gibt (sogenannte SNPs – *single nucleotide polymorphisms),* ist seit Langem bekannt. Vom wahren Ausmaß der Differenzen aber waren sie überrascht: In nahezu jedem zweiten Gen des Forschers stießen sie auf Unterschiede zwischen den mütterlichen und väterlichen Genkopien. Bei der Gegenüberstellung detektierten die Experten zudem zuhauf sogenannte Indels: Millionenfach waren ganze Abschnitte in die Erbmoleküle neu eingebaut worden (Inversion) oder einfach verschwunden (Deletion). Andere hatten sich aus ihrer Umgebung gelöst und umgedreht wieder eingefügt.

Unzutreffend ist auch die bisherige Überzeugung, jedes Gen existiere in der Regel nur zweimal im Erbgut (einmal im väterlich, einmal im mütterlich ererbten Satz der Chromosomen). In Wahrheit unterliegen zahlreiche Erbinformationen einem Vervielfältigungsprozess und existieren in bis zu 16 Kopien im Zellkern. Bei mindestens 1500 menschlichen Genen haben verschiedene Forscherteams inzwischen solche Kopievariationen (CNVs, *copy number variants)* entdeckt; wahrscheinlich gibt es noch weit mehr dieser Xerox-Gene, wobei jeder Mensch ein eigenes CNV-Profil aufweist. Verschärft wird die Brisanz der Befunde durch die Entdeckung, dass die CNV-Muster im Erbgut keineswegs stabil sind, die Kopienzahl der Gene kann sinken oder steigen, selbst die Körperzellen eines einzelnen Menschen unterscheiden sich voneinander.

Unter der Wucht der Befunde zerbröselt nun die Idee, das Genom stelle eine

naturwüchsige Konstante dar, einen fixierten Quellcode des Menschen. Der US-Genetiker Matthew Hahn verglich das Erbgut bereits mit einer Drehtür: »Ständig kommen Gene, andere gehen.«

Diese Erkenntnis liefert erstmals eine plausible Erklärung für die Verschiedenartigkeit der Menschen. Erst derart dynamische Prozesse können in ihrem Zusammenspiel so machtvoll auf psychische und körperliche Eigenschaften des Menschen durchschlagen. Denn diese werden nicht von einzelnen Genen, sondern von Netzwerken aus oft Hunderten von Erbanlagen gesteuert. Schon auf subtile Änderungen einzelner Gene reagieren diese Gensysteme oft hochsensibel. Vervielfältigen sich darin etwa Gene für Signalstoffe oder deren Empfängermoleküle, verändern sich die Kommunikationssysteme des Organismus. Die Kopiermechanik im Erbgut dürfte daher für körperliche Besonderheiten des Individuums verantwortlich sein, aber auch für komplexe Krankheiten wie Diabetes, Autoimmunleiden oder Herzerkrankungen.

Vor allem die Hirnfunktionen scheinen betroffen: CNVs stellen die Hauptursache für verschiedene Formen geistiger Behinderung dar, für Autismus, Schizophrenie und weitere organische Hirnfunktionsstörungen. Vermutlich regeln sie im Zusammenspiel mit anderen genetischen Prozessen aber auch die Ausprägungen gesunder psychischer Eigenschaften. »Das ist einer der aufregendsten und fruchtbarsten neuen Bereiche der Humangenetik«, sagt der US-Genetiker David Haussler von der University of California in Santa Cruz. Die genomweite Suche nach solchen Genvariationen habe bereits erstaunliche Ergebnisse gebracht. Die Medizin der Zukunft, prophezeit der Forscher, werde durch die Ergebnisse ultraschneller Genomsequenzierung und massiver Rechenleistung geprägt sein: »Wir müssen Hunderte, vielleicht Tausende Gene gleichzeitig im Blick haben, um Krankheiten zu verstehen.«

Eineiige Zwillinge entwickeln sich schon als Embryonen genetisch auseinander

Um den wahren Umfang der Baumaßnahmen im Genbestand zu ermitteln, wurde nun das 1000 Genomes Project gestartet. Im Verlauf von drei Jahren will das Konsortium aus Sequenzierzentren in den Vereinigten Staaten, Großbritannien und China das Erbgut von 1000 Menschen aus aller Welt sequenzieren und dabei die Varianz der Erbdaten aus diversen Bevölkerungsgruppen der Welt protokollieren.

Das Wechselspiel im Menschengenom vermag nicht nur die individuellen Eigenheiten des Einzelnen zu erklären, es produziert auch das genetische

Sortiment, aus dem die Evolution den Menschen weiter formt. Das macht einen weiteren verstörenden Befund verständlich: Die Spezies Homo sapiens unterliegt offenbar einer Turboevolution. Hunderte Bereiche im Erbgut haben sich weit schneller gewandelt als bei anderen Primaten. Neue Untersuchungen kommen sogar zu dem Schluss, dass die Zivilisation seit Beginn der Jungsteinzeit die menschliche Evolution um das 100-Fache beschleunigt haben muss.

Das Magazin *Science* kürte die Entdeckung dieser genetischen Variationen zum Durchbruch des Jahrs 2007. Nicht einmal ein Jahr zuvor, sinnierte das Fachblatt, habe man die Aussicht gefeiert, demnächst durch den präzisen Genomvergleich von Mensch und Schimpanse jene Faktoren zu destillieren, die den evolutionären Weg zum Homo sapiens markieren. Doch noch bevor die Frage beantwortet sei, was in unserer DNA uns menschlich mache, stehe bereits die nächste im Raum: »Was in meiner DNA macht *mich* zu *mir* ?«

Eine der ersten Einsichten der neuen Genetik macht auch diese Frage fast obsolet. Alles deutet auf eine bestürzende Antwort: Ich bin viele.

Zumindest physisch erscheint der Mensch nicht länger als Individuum, sondern als Verband egoistischer Zellkolonien. Bei bis zu zehn Prozent aller Erbanlagen – und vielleicht weit mehr – ist entweder nur die mütterliche oder die väterliche Variante aktiv. Dieses Muster, im Fachjargon »autosomale monoallelische Expression« genannt, wird bereits im Embryo festgelegt. Und dort trifft jede Zelle ihre eigene Entscheidung. »Wir glauben, dass dies geschieht, wenn sich der Embryo einnistet«, sagt der Genetiker Andrew Chess von der Harvard University. Die Folge: Der erwachsene Organismus gleicht einem Flickenteppich von Zellverbänden, deren genetische Netzwerke unterschiedlich gestrickt sind.

Ob einzelne Erbinformationen in diesen Genkaskaden von Vater oder Mutter stammen, hat entgegen der bisherigen Einschätzung drastische Auswirkungen. Ihr Informationsgehalt kann feine Unterschiede aufweisen, die aber in den hochkomplexen Netzen, die menschliche Eigenschaften steuern, profunde Konsequenzen haben. Aus dem Harvard-Labor von Andrew Chess stammt ein weiterer faszinierender Befund: Von monoallelischer Expression sind besonders häufig Gene betroffen, die im Verlauf der Menschwerdung einer beschleunigten Evolution unterlagen, und solche mit wichtiger Funktion im zentralen Nervensystem. Was das für die Arbeitsweise des Gehirns und die Konstruktion der Psyche bedeutet, ist derzeit nicht einmal im Ansatz abzuschätzen.

Passé ist seither der Glaube, zumindest der gesunde Organismus stelle ein harmonisches, mit sich selbst im Einklang arbeitendes System dar. Stattdessen zeichnen die Forschungsbefunde das Bild eines fragilen Puzzles aus biologisch

disparaten Einheiten. Gesundheit wäre demnach ein instabiler Zustand, in dem die Egoismen der Mosaiksteine in Schach gehalten werden. In jedem Fall aber gilt: Selbst die biologische Identität des Individuums steht wohl zur Disposition. Was für viele erschreckend klingt, ist für den amerikanischen Genetiker Steven Henikoff eine begeisternde Vorstellung: »Ich mag die Idee, dass wir Mosaiken sind.«

Im Kern bedroht ist damit auch die Arbeit jener Wissenschaftler, die den Einfluss der Umwelt auf das Werden des Menschen messen wollen. Seit Jahrzehnten versuchen sie beim Vergleich von ein- und zweieiigen Zwillingen, den Einfluss der Umwelt gegen das Diktat der Gene abzugrenzen. Dabei galten ihnen die Unterschiede zwischen eineiigen Zwillingspaaren als Maß für den Umwelteinfluss auf die Eigenschaften des Menschen – schließlich seien die mit vollkommen identischen Genen ausgestattet. Deshalb müssten alle Unterschiede kulturell und nicht biologisch bedingt sein.

Doch davon kann, wie sich jetzt erweist, keine Rede sein: Es sei eine Tatsache, dass eineiige Zwillinge genetisch nicht identisch sind, sagt Chess, »das ist ein wirklich aufregendes Resultat«. Nicht nur im ausschließlich mütterlichen oder väterlichen Aktivitätsmuster ihrer Gene, auch in ihrem CNV-Muster finden sich klare Differenzen. »Wir haben uns immer gefragt, wieso es Unterschiede zwischen eineiigen Zwillingen gibt, zum Beispiel bei der Anfälligkeit für komplexe Erkrankungen«, sagt Chess. »Unsere Entdeckung ist eine Erklärung.« Auch soziale und materielle Außenfaktoren können einen Menschen auf dem Umweg über die Biologie prägen – indem sie seine Genfunktionen verändern. Durch sogenannte epigenetische Prozesse können offenbar Stress oder Folter, Ernährungsmangel oder Liebesentzug bis in den Zellkern hinein wirken.

Angesichts der Flut dieser noch weithin mysteriösen Befunde ergeht es den Genforschern ganz ähnlich wie Kosmologen, die seit einigen Jahren nach der geheimnisvollen »dunklen Materie« im Universum forschen. Auch die Biowissenschaftler rätseln nun über *the dark matter of the genome ,* die dunkle Materie des Erbguts.

Unser Genom legt nicht fest, was für ein Mensch aus ihm wächst

Finden könnten sie das dunkle Geheimnis in jenem Teil des Erbguts, den sie bisher als Müll abgetan haben, als »Junk-DNA«. Relevant waren für sie nur jene wenigen Prozent des Genoms, die als Gene herkömmlicher Definition die nötigen Informationen für den Aufbau der Eiweiße in den Zellen enthalten. Der Rest galt als evolutionärer Schrott. Allenfalls als stabilisierendes Element konnte man sich

diesen Teil des Genoms vorstellen, gleichsam als verbindenden Kitt zwischen den eigentlich wichtigen Erbinformationen.

Nun aber zeigt sich: Es ist vor allem die dunkle DNA-Materie in den Chromosomen, in der sich viele der neu entdeckten Prozesse abspielen. Offenbar steckt der »Schrott« voller unbekannter Gene, bevölkert von Steuerungsmodulen. Vor allem die sogenannten microRNAs, eine bis vor Kurzem unbekannte Klasse von Erbinformationen, regeln eine Vielzahl von Entwicklungs- und Krankheitsprozessen.

Der Schluss aus all diesen neuen Erkenntnissen kann nur sein: Zwar sind die Eigenschaften eines Menschen in seinem Genom begründet, gleichwohl aber ist im offenen System des embryonalen Erbguts keineswegs determiniert, welcher Mensch einmal aus ihm wächst. Selbst wenn man einen bis ins letzte Molekül exakt duplizierten Embryo unter identischen Umständen im Mutterleib heranwachsen lassen könnte – »es käme dennoch ein anderer Mensch heraus«, versichert der Berliner Genetiker Nikolaus Rajewsky. Und das auch ohne einen Einfluss durch Erziehung und Kultur.

Angesichts der Komplexität und Unbestimmtheit der genetischen Prozesse entlarven sich nun viele Visionen vom optimierten Designmenschen, aber auch manche Warnungen vor den Gefahren der Genforschung als arg vereinfachter Vulgärbiologismus. Das Basteln am Genom erweist sich als wesentlich komplizierter als gedacht. Und die Fantasie, man könne durch Klonen begnadete Künstler, geniale Forscher oder einfach nur einen geliebten Menschen in identischer Form wiederauferstehen lassen, wird wohl auf ewig Wunschdenken bleiben.